

ПРЕПОДАВАНИЕ НА КАФЕДРЕ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ ВОПРОСОВ РЕГУЛЯЦИИ ЭМБРИОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

*Мяделец О.Д., Мяделец Н.Я., Кичигина Т.Н., Грушин В.Н.
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Эмбриональное развитие человека представляет собой сложный процесс реализации наследственной информации развития. Эмбриогенез человека находится под жестким контролем, осуществляющемся на разных уровнях. Для студентов усвоение вопросов контроля эмбриогенеза представляет определенные затруднения. Поэтому в настоящей статье сделана попытка вкратце их обсудить и высказать определенные рекомендации по их изучению в курсе предмета.

Можно выделить несколько уровней регуляции эмбриогенеза.

1. Генетический уровень регуляции. В первую очередь, эмбриогенез находится под контролем генетических факторов. Они определяют все последовательности процессов развития, а также остальные регуляторные механизмы, служат их основой. Зигота, бластомеры и все клетки зародыша содержат гены-регуляторы, которые принимают участие в управлении процессами развития. Эти гены именуют гомеозисными. Они обладают способностью регулировать активность других генов, определяя различные механизмы процесса развития эмбриона: деление, рост клеток, клеточную гибель, процессы детерминации и дифференцировки, позиционную информацию и др. Выявлены также гены, определяющие сегментацию тела зародыша. Эти гены называются генами-гомеобоксами. Существуют гены, которые определяют время наступления того или иного процесса в организме зародыша: дифференцировку тех или иных его клеток и т.д. (хроногены). Деятельность этих генов включается при достижении клеткой определенной пространственно-временной позиции. В то же время, многие гены различных клеток животного организма, в том числе на этапе его эмбрионального развития, содержат собственные регуляторные участки ДНК. Эти регуляторные последовательности могут активировать транскрипцию, т.е. включать ген (энхансеры, англ. enhance - усиливать), либо подавлять его экспрессию (сайленсеры). Они могут быть расположены как до, так и после сайта инициации транскрипции и в отличие от промоторов могут оказывать эффект на расстоянии сотен и даже тысяч нуклеотидных оснований от соответствующей транскрипционной единицы. При

этом функционирование энхансеров и сайленсеров не связано с кодированием какого-либо белка, поскольку они могут воздействовать только на промоторы, расположенные в той же молекуле ДНК. Установлено также, что энхансеры придают гиперчувствительность к действию эндонуклеаз тем областям ДНК, где они находятся. Поэтому считается, что транскрипционная активность гена связана с наличием в хроматине гиперчувствительного к ДНКазе сайта, непосредственно прилегающего к гену, и с деятельностью энхансеров и сайленсеров. Все указанные молекулярно-генетические факторы и процессы определяют такие компоненты эмбриогенеза, как размножение, рост и запрограммированную гибель клеток, детерминацию, дифференцировку, адгезию и миграцию клеток, эмбриональную индукцию и др.

2. Внутриклеточный уровень регуляции. Он состоит в том, что в клетках синтезируются регуляторные вещества, которые способны регулировать активность генома этих же клеток. Примером таких факторов являются триггерные ("запускающие") белки, trigger proteins (син. активаторы S-периода). Они способствуют преодолению клеткой так называемой "точки рестрикции" (ограничения, г-точки). Эта "точка" находится в G₁ -периоде и проеделает вступление клетки в S-период. В связи с этим к ней приложены многие регуляторные механизмы, речь о которых пойдет ниже.

3. Эпигенетический уровень регуляции. Включает все регуляторные факторы, являющиеся внешними по отношению к любой клетке развивающегося организма. Эпигенетические регуляторные факторы включают: межклеточные (гомотипические) и межтканевые (гетеротипические) взаимодействия. Межклеточные взаимодействия могут заключаться в механических контактах, восприятии лучевых, химических и других сигналов, которые в конечном итоге изменяют направление дифференцировки клеток. К межклеточным механизмам регуляции относится также кейлонная регуляция. Межтканевые взаимодействия могут сводиться к: 1. Индукционным взаимодействиям; 2. Появлению градиентов (организационных центров) в тканях и органах - участков с наибольшей активностью физиологических процессов.

4. Организменный уровень регуляции. На этом уровне регуляция обеспечивается нервной, эндокринной и иммунной системами материнского организма, а в последующем - и организма плода.

а) *Нервная регуляция.* Поскольку между организмами матери и плода отсутствуют анатомические нервные связи, то влияние

нервной системы матери на эмбрион опосредуется нейромедиаторами, которые после синтеза их нервными образованиями материнского организма проникают через плацентарный барьер и влияют на развитие эмбриона (прямое влияние). Кроме того, они могут изменять кровоток в плаценте и тем самым - эмбриогенез (непрямое влияние). После достижения собственной нервной системой необходимого уровня развития она включается в регуляцию эмбриогенеза. Ее роль заключается в инициации дифференцировки формирующихся морфофункциональных единиц органа, в нервно-трофическом влиянии на них.

б). *Эндокринная регуляция.* На развитие зародыша оказывает выраженное влияние эндокринная система матери. Это влияние имеет место во все периоды эмбриогенеза. Нарушение гормонального статуса материнского организма, равно как и прием гормональных лекарственных веществ может приводить к нарушению развития плода вплоть до развития уродств. После становления плаценты она также включается в регуляцию развития плода. Наконец, с момента становления эндокринной системы плода она начинает влиять на эмбриогенез: рост организма плода, отдельных его органов, развитие функций этих органов. При этом устанавливаются строгое согласование между функцией тождественных эндокринных органов матери и плода.

в). *Иммунная регуляция.* В настоящее время установлено, что для нормального эмбриогенеза необходимы нормальные иммунологические взаимоотношения между материнским организмом и организмом зародыша или плода. Иммунная система матери, обладая толерантностью к антигенам зародыша (плода), способна оказывать регулирующее воздействие на клетки эмбриона. Собственная иммунная система плода после ее развития определяет регуляцию качественной и количественной сторон происходящих в эмбриогенезе процессов.

Включение вышеназванных механизмов регуляции происходит в строго определенном порядке. Новый механизм регуляции начинает действовать тогда, когда организм эмбриона подготовлен к его восприятию, при этом действие предыдущего регулирующего фактора либо заканчивается, либо происходит наложение одного фактора на другой. Момент смены регулирующих факторов относится к критическим периодам.

Изучение материала, относящегося к регуляции эмбриогенеза, может быть осуществлено в нескольких разделах.

1. В разделе "Общая цитология" рассматриваются механизмы генной регуляции клеточного и жизненного цикла. В этом разделе

студенты должны усвоить такие понятия, как активаторы S-периода (упоминавшиеся триггерные белки), М-задерживающий фактор (тормозящий вступление клетки в митоз), М-стимулирующий фактор (индуцирующий митоз), циклины (факторы, опосредующие влияние М-стимулирующего фактора. Они синтезируются на протяжении митотического цикла и распадаются во время митоза). В этом разделе даются также представления о протоонкогенах и рассматривается генный контроль апоптоза (гены p53, bcl-2 и др.)

2. В разделе “Эмбриология человека изучаются генетические механизмы контроля эмбрионального развития (см. выше).

3. В разделе “Введение в общую гистологию” изучаются механизмы регуляции гистогенезов и органогенезов.